

28.7.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 19 AUG 2004

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 7 月 8 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 1 9 3 2 8 1
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 1 9 3 2 8 1]

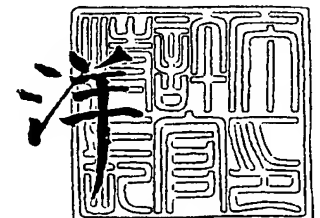
出 願 人 日 本 油 脂 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 7 月 2 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願

【整理番号】 17115008

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61L 15/32

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府吹田市山手町 3 - 3 - 3 5

 【氏名】 大内 辰郎

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市梅園 2 - 1 5 - 5

 【氏名】 田中 信治

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市森の里 6 1 - 4

 【氏名】 加藤 賢二

【特許出願人】

 【識別番号】 000004341

 【氏名又は名称】 日本油脂株式会社

 【代表者】 中嶋 洋平

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 002370

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 生体内適合材料及び組織癒着防止材

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記の A^1 、 A^2 セグメントならびに Bセグメントから構成される (A^1-B-A^2) 型三元ブロック共重合体を主成分とする生体内適合材料。

A^1 セグメント及び A^2 セグメント：デブシペプチドの単独重合体または、ラクチド及びデブシペプチドのランダム共重合体（ただし、 A^1 セグメント及び A^2 セグメントは、同一又は異なることがある。）。

Bセグメント：ポリアルキレングリコール。

【請求項 2】 Bセグメントを構成するポリアルキレングリコールがポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、またはポリブチレングリコールである請求項 1 に記載の生体内適合材料。

【請求項 3】 請求項 1 または 2 に記載の生体内適合材料を原材料に用いた組織癒着防止材。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ポリアルキレングリコールから構成されるミドルセグメント (B) 及び、デブシペプチド単独重合体またはラクチドとデブシペプチドとの共重合体から構成される疎水セグメント (A^1 及び A^2) からなる (A^1-B-A^2) 型三元ブロック共重合体を主成分とする生体内適合材料に関する。さらに、本発明は、前述の生体内適合材料を原材料に用いた組織癒着防止材に関する。

【0002】

【従来技術】

脂肪族ポリエステル類は、自然環境中に放置された場合、気象環境や生物学的環境などによって漸次分解され、その分解物が無害であることなどから、環境保護の見地から近年多くの注目を集めている。医療分野でも、脂肪族ポリエステルは生体吸収性の生体内適合材料として数多くの研究がなされてきた。代表的な脂肪族ポリエステルとして、ポリラクチドが知られる。

【0003】

ポリラクチドは、融点が173℃と高く機械的強度が優れている反面、結晶性が良いことから剛直な物性を示し(314 Kpsi)柔軟性に欠け、吸水性も認められないため主に骨などの医用接合材スクリューやプレートなど用途が極めて限定されていた。そこで、これらの問題の解決として、脂肪族ポリエステルと柔軟性を有するポリアルキレングリコールとのブロック共重合体については非特許文献1、非特許文献2、非特許文献3、非特許文献4、非特許文献5など極めて多くの研究がなされてきた。

【0004】

これらの研究において得られる、ポリエチレングリコール(以下、PEGと略することもある)とポリラクチドのブロック共重合体を用いても、臨床的使用に耐えうる生体内適合材料は得られていなかった。十分な柔軟性と吸水性を得るためにはポリラクチドの重合度を下げる必要があり、その場合機械的強度は維持できず用途が著しく限定される。ポリラクチドの重合度を上げると、ブロック共重合体の生体内吸収性は低下し、柔軟性と吸水性も期待できなくなり、生体内適合材料としての機能を十分に発揮できなくなる。

【0005】

さらに、特許文献1では親水性の高分子であるPEGなどのポリアルキレンエーテルとのブロック共重合に分子量2000以上のPEGを配合成分として加えることが開示されている。しかし、この例では、PEGを可塑剤としてブレンドすることが技術的なポイントであり、ポリ乳酸のみに比べて、ポリ乳酸の剛直性は改善されているが、生体組織のような弾性が期待できない。さらに、水中で可塑剤(PEG)が漏洩するため、生体内などでの利用に限界があった。

特許文献2ではPEGと脂肪族ポリエステルポリカプロラク톤の(A-B-A)型三元ブロック共重合体が生体内で分解可能で、注射可能な薬物運搬用ポリマーとして開示されているが、水中で分散する溶液であり機械的な強度はそもそも期待できない。

【0006】

また、特許文献3に、アミド結合を有するポリ乳酸ブロック共重合体が開示さ

れているが、生体内適合材料としての十分な吸水性あるいは柔軟性は期待できない。

【0007】

本発明は、ポリアルキレングリコールから構成されるミドルセグメント (B) 及び、デプシペプチド単独重合体またはラクチドとデプシペプチドとの共重合体から構成される疎水セグメント (A^1 及び A^2) からなる (A^1-B-A^2) 型三元ブロック共重合体を主成分とする生体内適合材料に関するものであるが、疎水性セグメントを構成するデプシペプチドとラクチドとの共重合については非特許文献 6、非特許文献 7 などで報告されている。しかし、これらは、ラクチドに官能基を導入することが目的であり、B セグメンを有しない共重合体に吸水性や柔軟性についてそれ自体に満足できる効果は期待できない。そして、ラクチド及びデプシペプチドのランダム共重合体と PEG との三元ブロック共重合体、または PEG とデプシペプチドの ($A-B-A$) ブロック共重合体については知られていなかった。

【0008】

一方、特許文献 4、特許文献 5 や特許文献 6 などでは PEG とポリラクチドのブロック共重合体が逆熱的温度感受性を示すこと、及び薬剤徐放製剤への各種の応用が開示されている。しかし、これらの共重合体を構成する PEG は分子量が 500~10,000 であって、ゲルの力学的強度と保水性を同時に満たすことが困難であり、またポリラクチドの組成比を高めて十分なゲルの強度を達成した場合は、ポリラクチドの結晶性により生分解性が低下するなどの問題があるため、生体内適合材料として使用することができなかった。

【0009】

【特許文献 1】

特開平 08-199052 号公報 (第 2 頁)

【特許文献 2】

特開平 08-176016 号公報 (第 2 頁)

【特許文献 3】

特開平 11-302374 号公報 (第 2 頁)

【特許文献4】

特表 2002-533377号公報 (第2頁)

【特許文献5】

特表 2002-519333号公報 (第2頁)

【特許文献6】

特表 2002-516910号公報 (第2頁)

【非特許文献1】

Y. Kimura, et.al., Polymer 30, p1342 (1989)

【非特許文献2】

X.M. Deng, et. al., J. Polym. Sci. Polym. Lett., 28, p411(1990)

【非特許文献3】

K. J. Zhu, et. al., J. Appl. Polym. Sci., 39, p1 (1990)

【非特許文献4】

H. R. Kricheldorf, et. al., Makromol. Chem., 194, p463, (1993)

【非特許文献5】

S. M. Li, et. al., Macromolecules, 29, p57(1996)

【非特許文献6】

T.Ouchi, et.al., J. Polym. part A: Polym. Chem., 35, p377-383 (1997)

【非特許文献7】

G. John, et.al., J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem., 35, p1901-1907 (1997)

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の第1の目的は、医療等の分野で、多目的に用いられることができる、柔軟性があり、生体内吸収性、組織癒着防止能に優れた新規な生体内適合材料を提供することである。さらに本発明の第2の目的は、前記の柔軟性があり、生体内吸収性に優れた生体内適合材料を用いてなる組織癒着防止材を提供することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、ポリアルキレングリコールの両末端に、疎水性のデプシペプチド単独重合体またはラクチド及びデプシペプチドのランダム共重合体を結合した新規な三元ブロック共重合体が、生体内吸収性、組織癒着防止能に優れた良好な特性を有することの知見を得て、これに基づいて、本発明を完成した。

すなわち、本発明は次の〔1〕～〔3〕である。

【0012】

〔1〕 下記の A^1 、 A^2 セグメントならびにBセグメントから構成される (A^1 —B— A^2) 型三元ブロック共重合体を主成分とする生体内適合材料。

A^1 セグメント及び A^2 セグメント：デプシペプチドの単独重合体または、ラクチド及びデプシペプチドのランダム共重合体（ただし、 A^1 セグメント及び A^2 セグメントは、同一又は異なることがある。）。

Bセグメント：ポリアルキレングリコール

〔2〕 Bセグメントを構成するポリアルキレングリコールがポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、またはポリブチレングリコールである前記〔1〕の生体内適合材料。

〔3〕 前記〔1〕または〔1〕の生体内適合材料を原材料に用いた組織癒着防止材。

【0013】**【発明の実施の形態】**

本発明の生体内適合材料に用いられるブロック共重合体は、(A^1 —B— A^2)型三元ブロック共重合体であって、Bセグメントがポリアルキレングリコールから構成され、 A^1 セグメント及び A^2 セグメントがデプシペプチドの単独重合体または、ラクチド及びデプシペプチドのランダム共重合体から構成される三元ブロック共重合体である。ここで、 A^1 セグメント及び A^2 セグメントは組成、分子量等が同一であっても異なっても構わない。

【0014】

前記ポリアルキレングリコールとしては、市販のものをを用いることができるが

、両末端に水酸基を備えるジオールタイプのポリアルキレンエーテルを用いることができ、より詳細には、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコールの群より選ばれる1種または2種以上のものを、ポリアルキレングリコールとして用いることができる。これらのうち、好ましくは親水性が高い理由から、分子量5,000～50,000のポリエチレングリコールを用いることができ、最も好ましくは、数平均分子量10,000～40,000のポリエチレングリコールを用いることができる。

【0015】

前記ラクチドは、 α -ヒドロキシ酸を2分子脱水して生じる分子内環状ジエステル化合物であり、例えば、乳酸の分子内環状ジエステルであるD-ラクチド、L-ラクチド、D, L-ラクチド、グリコール酸の分子内環状ジエステルであるグリコリドが挙げられる。これらのグリコリドは三元ブロック共重合体が自己組織化した際の物理的架橋点を提供するが、これらのグリコリドの結晶性は異なることから、これらを単独または複数組み合わせることによって、加水分解性や機械強度が制御可能であり、その結果三元ブロック共重合体の生体内での構造的及び生物学的安定性を使用目的に合致させることができる。ラクチドとして、最も好ましくは入手性などの点からL-ラクチドを用いることが好ましい。

【0016】

前記デプシペプチドは、アミノ酸と α -ヒドロキシ酸が分子内環状自己エステルを形成している化合物である。デプシペプチドは、例えば、大内らの方法 (Synthesis and Enzymatic Hydrolysis of Polydepsipeptides with Functionalized Pendant Groups Macromol. Chem. Phys., 197, 1823-1833(1996).) により合成することができる。

【0017】

デプシペプチドとして、例えば、グルコール酸とRが水素原子、 CH_3 -、 CH_3CH_2 -、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ -、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ -、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$ -、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ -、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_4$ -、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{H}$ -で表される基のいずれかの基であるアミ

ノ酸 ($R-CH(NH_2)COOH$) とのシクロ (グリコール酸-アミノ酸) との環状エステルを挙げることができる。

なかでも、シクロ (グリコール酸-L-アラニン、 $R=CH_3-$)、シクロ (グリコール酸グリシン、 $R=H$)、シクロ (グリコール酸-L-ロイシン、 $R=(CH_3)_2CHCH_2-$)、シクロ (グリコール酸-L-イソロイシン、 $R=CH_3CH_2CH(CH_3)-$)、シクロ (グリコール酸-L-バリン、 $R=(CH_3)_2CH-$)、シクロ (グリコール酸-L-フェニルアラニン、 $R=C_6H_5CH_2-$)、シクロ (グリコール酸-L-アスパラギン酸ベンジルエステル、 $R=C_6H_5CH_2O(C=O)CH_2-$)、シクロ (グリコール酸-L-グルタミン酸ベンジルエステル、 $R=C_6H_5CH_2O(C=O)CH_2CH_2-$)、シクロ (グリコール酸-L-リジンベンジルオキシカルボニルエステル、 $R=C_6H_5CH_2O(C=O)NH(CH_2)_4-$) が合成の点で入手しやすいので好ましい。

【0018】

本発明の生体内適合材料に用いられる三元ブロック共重合体は、例えば、後述の方法でセグメントBとなるポリアルキレングリコールの両末端の水酸基に、 A^1 及び A^2 セグメントの構成単位となるデブシペプチド、ラクチドを、開環重合用金属系触媒存在下に無溶媒で開環重合させることにより合成することができる。

【0019】

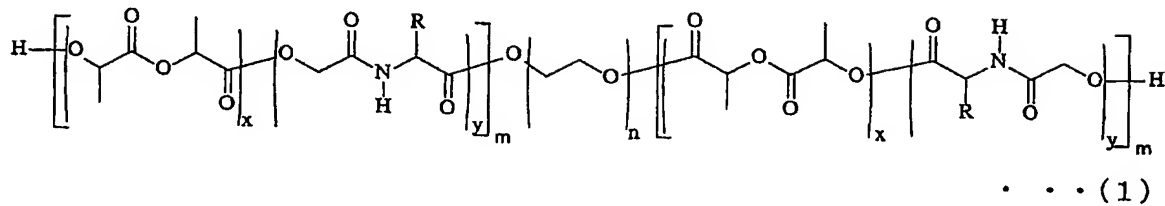
本発明の生体内適合材料に用いられる三元ブロック共重合体の分子量は、原料とするポリアルキレングリコールの分子量、ラクチド及び環状デブシペプチドの反応仕込み量、触媒の種類や反応時間などにより容易に設計することができるが、数平均分子量で8,000~500,000である。三元ブロック共重合体の数平均分子量が8,000未満では医療分野で期待すべき特性が発現しにくく、500,000を超えると共重合体が高粘度となり製造時の取り扱いが困難となる。更には、三元ブロック共重合体の数平均分子量は12,000~30,000がより好ましい。

さらに、本発明に用いられる三元ブロック共重合体は、下記式(1)で表される(A^1-B-A^2)型三元ブロック共重合体であることが、柔軟性、吸水性等の十分な諸特性を発揮できるという観点で好ましく、Bセグメントのポリエチレン

グリコールの重合度 n は100～1,200が好ましい。

【0020】

【化1】



【0021】

(但し、式中、Rは水素原子、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_4-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、または $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)\text{H}-$ で表される基を含む有機基を示す。 x 、 y は A^1 及び A^2 セグメント中の繰り返し単位における各構成単位のくり返し数を示し、 x は0以上の数であり、 y は1以上の数であって、且つ x および y は、 $0.05 \leq y/(x+y) \leq 1$ で表される式を満足する整数である。 m 、 n は各構成単位のくり返し数を示し、 m は正の整数を表し、 n は100～1,200の整数を表す。[]内は、ランダムもしくはブロック状の結合を示す。)

【0022】

ここで、 A^1 及び A^2 セグメントは、ラクチドとしてD-ラクチド、L-ラクチド、及びD、L-ラクチドから選択される1種または2種以上と、環状デプシペプチドとしてグリコール酸とRが水素原子、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $(\text{CH}_3)_2\text{OCH}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_4-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)\text{H}-$ で表される基であるアミノ酸($\text{R}-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$)との環状エステルから選択される1種または2種以上との共重合体、または前述のデプシペプチドの単独重合体であることが好ましい。

【0023】

式(1)中、 x 、 y は A^1 及び A^2 セグメント中のくり返し単位における各構成単位の数を示し、 A^1 及び A^2 セグメント中のくり返し単位の重合度 m は1以上の数であり、くり返し中のラクチドの数 x は0以上の数であり、デプシペプチドの数 y は1以上の数であって、かつくり返し単位におけるデプシペプチドの構成単位のマール分率 $z = y / (x + y)$ は、 $z = 0.05 \sim 1$ の数であることが好ましい。

また、前記式(1)中、 m 、 n は各構成単位のくり返し数を示し、 m は、正の整数を表し、 n は100～1,200の整数を表すが、 m 、 n 、 x 、 y の範囲は、より好ましくは、 $a = mx + my$ の関係式で、 $a = 5 \sim 80$ の範囲になるような数であり、且つ n は、200～1,100の範囲である。このとき、前記マール分率 z は、0.1～1の範囲の数であるのがよい。前記式(1)中、[]内は、ランダムもしくはブロック状の結合を示す。

【0024】

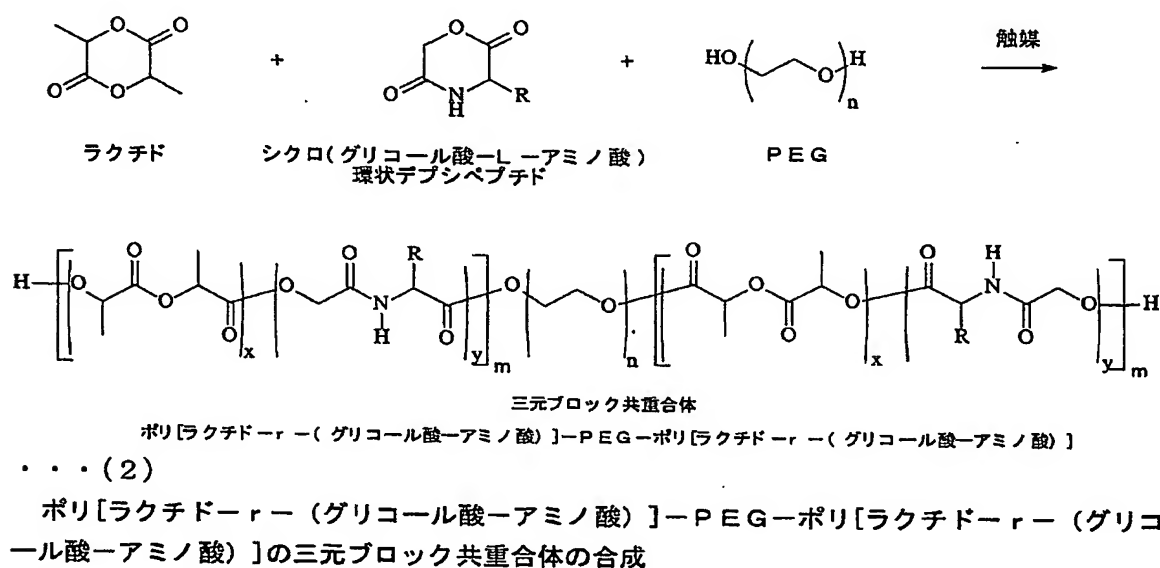
式中 R は、デプシペプチドのアミノ酸に由来する基であり、目的に応じて適宜選択できる。ここで R は水素原子および、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 、 $C_6H_5CH_2-$ 、 $C_6H_5CH_2O(C=O)CH_2-$ 、 $C_6H_5CH_2O(C=O)CH_2CH_2-$ 、 $C_6H_5CH_2O(C=O)NH(CH_2)_4-$ 、 $C_6H_5CH_2OCH_2-$ 、または $C_6H_5CH_2OC(CH_3)H-$ で表される基を含む有機基を示し、例えば、柔軟性を得るため、 A^1 及び A^2 セグメント中のラクチドの結晶性を低下させる目的からは CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ で表される基を含む有機基を選択することがより好ましい。さらに、結晶性をより低下させるためには立体的な効果から $(CH_3)_2CH-$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2-$ で表される有機基を選択することがより好ましい。反応性の官能基を導入する目的からは、 $C_6H_5CH_2O(C=O)CH_2-$ 、 $C_6H_5CH_2O(C=O)CH_2CH_2-$ 、 $C_6H_5CH_2O(C=O)NH(CH_2)_4-$ 、 $C_6H_5CH_2OCH_2-$ 、 $C_6H_5CH_2OC(CH_3)H-$ で表される有機基を選択することが好ましい。

【0025】

本発明の生体内適合材料に用いられる三元ブロック共重合体の製造方法としては、公知の合成方法を適宜組み合わせて行うことができるが、例えば下記式(2)のスキームに従って、Bセグメントとなる重合度100~1,200のPEGの両末端の水酸基に、A¹及びA²セグメントの構成単位となるデブシペプチド、ラクチドを、開環重合用金属系触媒存在下に無溶媒で開環重合させることにより合成することができる。

【0026】

【化2】



【0027】

この際、A¹及びA²セグメントにおけるくり返し単位中のデブシペプチド単位と、ラクチド単位の割合は、開環重合時におけるデブシペプチド、ラクチドの仕込み比率により調整することができる。

本発明の生体内適合材料に用いられる三元ブロック共重合体を、製造する際に用いる、開環重合用金属系触媒としては、特に限定されないが、一般に環状エステル類の開環重合用金属系触媒として用いられるもの、例えばスズ、亜鉛、鉛、チタン、ビスマス、ジルコニウム、ゲルマニウム、アンチモン、アルミニウムなどの金属及び、その誘導体例えば2-エチルヘキサン酸スズを用いることができ、更には、それらの中でも、分子量制御など点から、スズ化合物が最も好ましく用いられる。

【0028】

本発明の生体内適合材料に用いられる三元ブロック共重合体を製造するにあたり、PEGの両末端の水酸基に、デプシペプチド、ラクチドを、開環重合させる際の反応温度は、90～180℃が好ましく、更には100～160℃がより好ましい。また、反応時間は1～50時間が好ましく、更には4～36時間がより好ましい。

【0029】

本発明の生体内適合材料に用いられる三元ブロック共重合体を製造するに際して、PEG、デプシペプチド、ラクチド、開環重合用金属系触媒は、同一系内において、例えば既知の反応容器内に適当量混在させ、所定の反応温度とすることにより、無溶媒で反応させることができるが、PEG、デプシペプチド、ラクチド、開環重合用金属系触媒の好ましい仕込み量は、例えば数平均分子量が8,000～500,000である三元ブロック共重合体を製造する為には、PEG 1gに対してデプシペプチド2mg～20g、ラクチド0～25g、開環重合用金属系触媒0.5mg～5mgであり、特に数平均分子量が12,000～30,000である三元ブロック共重合体を製造する為には、PEG 1gに対して、デプシペプチド40mg～10g、ラクチド0～10g、開環重合用金属系触媒1～3mgとするのがよい。

【0030】

以上のような方法により得られる三元ブロック共重合体は、好ましくは再結晶などの方法により精製して用いることができ、公知の方法により製膜、紡糸、粉体化することにより用いることができ、本発明の生体内適合材料として好適に用いることができる。

【0031】

本発明の生体内適合材料に用いられる三元ブロック共重合体は、分子内に結晶性が低いBセグメントと疎水性のA¹セグメント及びA²セグメントを有する三元ブロック共重合体からなることにより、A¹及びA²セグメントが分子間でハイドロフォobicな作用点を形成することで、エラストマー的な柔軟性と機械強度を有する物理特性を発揮する。

【0032】

そのため、本発明の生体内適合材料は、生物体内などの生体内に適用した場合、迅速に保水し生体適合性の良好なハイドロゲルを形成する。更には、本発明の生体内適合材料に用いられる三元ブロック共重合体は、生体内でA¹及びA²セグメントが加水分解あるいは酵素分解を受けることにより低分子量となり、体液に溶解し吸収される特性を持つ。即ち、本発明の生体内適合材料は、外科処置などで再び摘出する必用がなくなり、患者への負担を著しく軽減できる。

【0033】

本発明において、前記三元ブロック共重合体は、動物細胞や器官培養など研究用の基材や消化器外科、整形外科、形成外科、歯科および産婦人科領域で用いられる組織癒着防止材、インプラント、縫合糸、人工血管や人工硬膜等の生体内適合材料として利用できるが、特に組織癒着防止材として用いることが好ましい。

【0034】

本発明の組織癒着防止材を得るには、例えば前記三元ブロック共重合体を、単独で用い、もしくは天然由来のポリマーあるいは合成ポリマーとブレンドすることで、臨床的要求に合致したハンドリング性能及び、生体内での吸収速度を有した組織癒着防止材を実現することができる。

すなわち、本発明の生体内適合材料を、組織癒着防止材として用いる場合には、前記生体内適合材料を主成分とし、公知の天然由来の高分子あるいは合成高分子化合物とブレンドした生体内適合材料を、本発明の組織癒着防止材の原材料に使用してもかまわない。このとき、たとえば、前記三元ブロック共重合体を、ブレンドしたい天然由来の高分子あるいは合成高分子化合物と混和可能な共通溶媒で溶解混合後、溶媒を除去するか、三元ブロック共重合体の融点以上で加温しながら攪拌練和するのがよく、そのようにして加工した生体内適合材料を、本発明の組織癒着防止材の原材料として好ましく用いることができる。

【0035】

ここで、前記、天然由来の高分子としては、ヒアルロナン、ヘパリン硫酸、コンドロイチン硫酸、カルボキシメチルセルロース、ゼラチン、カルシウムアルギネート、キトサンやそれらの誘導体等が挙げられる。また前記、合成高分子化合

物としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリカプロラクトン等が挙げられる。

【0036】

本発明の組織癒着防止材は、薄膜状、シート状、フィルム状、布状へ加工、あるいはハイドロゲル膜化することにより、組織癒着防止材として用いることができる。

本発明の生体内適合材料を、組織癒着防止材として用いる場合、用いられる三元ブロック共重合体としては、前記した本発明に用いられる三元ブロック共重合体であれば、いずれであっても組織癒着防止材に好ましく用いることができるが、セグメントBのポリアルキレングリコールが分子量8,000～50,000である三元ブロック共重合体を用いることができ、より好ましくは、前記ポリアルキレングリコールが、ポリエチレングリコールである三元ブロック共重合体が良い。このとき、ポリエチレングリコールが8,000より小さいと、十分な強度が期待できず、50,000を著しく上回ると生体内からの排泄が期待できない場合がある。

【0037】

本発明の生体内適合性材料を用いた組織癒着防止材は、外科的手術に際して体内患部表面に適用した場合、速やかな吸水性とゲル化後の軟組織に対する良好な追従性が得られ、埋入部周囲への物理的な刺激が少なく、生体に対する良好な適合性が得られ、理想的な組織癒着防止材として使用することができる。

【0038】

【実施例】

以下、実施例に基づき本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されない。例中の分析方法及び条件などを以下に示す。

<¹H-NMR測定法>

機種：日本電子（株）社製、JNM EX-270（JEOL）

溶媒：CDCl₃、測定温度：25℃、内部標準：CHCl₃

<GPCによる分子量測定>

GPCの機種；東ソー（株）製、機種：システムSC-8020

カラム: TSK gel G3000Hhr-G4000Hhr

溶離液: DMF

流速: 0.8 ml/min

検出: RI、標準物質: PEG

【0039】

<屈曲試験法>

得られたフィルムの柔軟性を確認するため、乾燥状態でフィルムを屈曲させ、破損せずに屈曲が可能かどうか、触診にて判定した。

【0040】

<生体内吸収性試験法>

生体内での材料の吸収性の評価は、以下のように行った。まず、あらかじめネンブタールで麻酔した8週齢の雌性d d yマウス埋入背部皮下にポケットを作成した。次いで、被験物質からなるフィルムを直径1 cmの円形に裁断し、上記ポケット深部に挿入した。挿入に用いた切開創部を動物用医療用ステープラで縫合した。このような被験材料が埋入されたマウスを、術後自由摂水と摂食を許して飼育した。3日ごとに3匹ずつ屠殺して皮下を観察し、目視にて残存する材料の有無を確認した。

【0041】

<癒着防止試験法>

癒着防止能の評価は、以下の様に行った。まず、7週齢の雌性Wistarラット1群4匹をネンブタール麻酔下に下腹部を剃毛消毒後、約2 cm正中切開した。左右の子宮管を露出させ、子宮周囲脂肪織を切除後、ヨードチンキを含浸した脱脂綿で10回擦過した。空気中で左右の子宮管を3分暴露し、表面を風乾した。被験物質からなるフィルムを一辺が約2 cmとなるよう裁断し、子宮管擦過創部に貼付被覆後、腹腔内に戻して腹膜、外皮を縫合閉腹した。術後15日目に再開腹し、子宮表面と周囲組織との癒着の程度を評価した。

【0042】

評価は、癒着なしを0点、子宮管表面の癒着を剥離した際に出血を伴わない場合を1点、出血を伴う軽度の癒着を2点、出血と炎症を伴う重度の癒着を3点と

判定し、その点数の平均値をもって行った。

また、癒着防止試験と平行して、被験物質を用いない以外は、癒着防止試験と同様の手順で手術を行う試験を実施、評価し、試験の妥当性を判断するためのコントロール試験とした。

【0043】

実施例 1

乾燥不活性ガス雰囲気下、両末端に水酸基を有するあらかじめ凍結乾燥した数平均分子量 11,000 の PEG 1 g、L-ラクチド 0.580 g と（グリコール酸-ロイシン）デプシペプチド（以下、cyclo[glycolate-leucine]と略すことがある）0.076 g を重合管に入れ、少量の THF に溶解した 2-エチルヘキサン酸スズ（II）1.8 mg を加えた。脱気・不活性ガス置換・脱気を 3 回繰り返した。THF を完全に除去後、150℃油浴中で 2 分、115℃油浴中で 24 時間反応を行った。反応物をクロロホルムに溶解後、氷冷したジエチルエーテルに滴下し、白色の固形物を沈析させた。固形分を吸引ろ過後、クロロホルムに溶解し、ジエチルエーテルから晶析操作を繰り返した。減圧乾燥後にポリ[ラクチド-*r*-（グリコール酸-アミノ酸）]-PEG-ポリ[ラクチド-*r*-（グリコール酸-アミノ酸）]（以下、poly[LA-*r*-(GA-AA)]-PEG-poly[LA-*r*-(GA-AA)]と略することがある）構造の（A¹-B-A²）型三元ブロック共重合体を得た。

【0044】

得られた共重合体の¹H-NMRならびにGPCを測定した。図1に¹H-NMRの測定結果及び図2にGPCの分析結果をそれぞれ示す。¹H-NMRの測定結果より、 δ (ppm) = 0.96 (d, CH₃CHCH₃), 1.58 (d, CHCH₃), 1.67 (m, CH₂CH), 1.75 (m, CHCH₂), 3.66 (s, -OCH₂CH₂O-), 4.29 (t, -OCH₂CH₂OCO-), 4.35 (m, CH(CH₃)OH), 4.6 (m, CHNH), 4.71 (m, -OCH₂CO-), 5.15 (q, CHCH₃) が帰属され、ポリラクチドのメチン基プロトン (5.15 ppm) とデプシペプチドのメチル基プロトン (0.98 ppm) の積分比からデプシペプチドの導入率 *z* (%) が算出され、ポリラクチドのメチン基プロトン (5.15 ppm) と末端メチン基のプロトン (4.35 ppm) の積分比から、ラクチドとPEGのモル比が算出される。さらに上記

デブシペプチド導入率からデブシペプチドとラクチドのモル比が算出されることから、PEGに対するA¹及びA²セグメント中のモノマーの算出平均重合度を求められる。算出された重合度と三元ブロック共重合体の数平均分子量を表1に示した。また、PEG末端のメチレン(CH₂CH₂OH)のシグナルは、本来3.7 ppm付近にマイナーピークとして現れるが、本共重合体ではこのピークは検出されず、エステル結合したことによる新たなピークが4.3 ppm付近に検出された。さらに、GPCの結果において、材料として用いたPEGのピークは消失し、単峰性のピークが高分子側にシフトしていた。以上から、(A¹-B-A²)型の三元ブロック共重合体を得られたことは明らかであった。

また、GPCの測定より、分子量分散比M_w/M_nを求め、表1にあわせて記した。尚、表1中のA¹およびA²の平均重合度(m)は、便宜的にA¹=A²として示した。即ち、表1中のA¹およびA²の平均重合度は、 $m = (A^1 \text{の平均重合度} + A^2 \text{の平均重合度}) / 2$ として得られる数である。

【0045】

【表1】

表1

	A ¹ ,A ² 平均重合度m	B:PEG		R	導入率 a %	共重合体 数平均分子量 M _n ×10 ⁻⁴	分散比 M _w /M _n
		重合度n	M _n ×10 ⁻⁴				
実施例1	21.7	250	1.1	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	9.0	1.63	1.28
実施例2	17.5	454	2.0	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	6.9	2.37	1.13
比較例1	27.1	250	2.0	-	0	1.78	1.24

導入率a % は環状デブシペプチドのセグメントA¹, A²におけるモル分率 ($z = y/(x+y)$) を表す。

【0046】

以上より、比較的単分散な目的の三元ブロック共重合体が製造されていることが確認された。製造した三元ブロック共重合体について、クロロホルムに溶解して4重量%溶液を調製し、直径50 cmのテフロン(登録商標)製シャーレに注ぎ、25℃で一夜乾燥させて本発明の生体内適合材料であるフィルムを作成した。得られたフィルムを用いて前記した屈曲試験および生体内吸収性試験を行い結果を表2に示し、さらに前記した癒着防止試験を行い結果を表3に示した。

【0047】

【表2】

表2 屈曲試験および生体内吸収性試験の結果

	屈曲	術後3日	術後6日	術後9日	術後12日
実施例1	可	あり	なし	なし	なし
実施例2	可	あり	あり	なし	なし
比較例1	不可	あり	あり	あり	あり
比較例2	不可	なし	なし	なし	なし

【0048】

【表3】

表3 癒着防止試験の結果

	癒着スコア
実施例1	1.3
実施例2	1.2
比較例1	1.9
比較例2	2.3
コントロール試験	2.6

【0049】

実施例2

数平均分子量20,000のPEGを1g、L-ラクチドを0.285gと環状アブシペプチドcyclo[glycolate-L-leucine]を0.037g用いた以外は、実施例1と同様にしてpoly[LA-r-(GA-AA)]-PEG-poly[LA-r-(GA-AA)]構造の(A¹-B-A²)型三元ブロック共重合体を得た。得られた共重合体の¹H-NMRならびにGPCの測定値から算出されたセグメントA¹及びセグメントA²の平均重合度及び三元ブロック共重合体の数平均分子量、分子量分散比を表1に合わせて示した。製造した三元ブロック共重合体について、クロロホルムに溶解して4重量%溶液を調製し、直径50cmのテフロン（登録商標）製シャーレに注ぎ、25℃で一夜乾燥させてフィルムを作成した。得られた本発明の生体内適合材料であるフィルムを用いて前記した屈曲試験および生体内吸収性試験を行い結果を表2に示し、さらに前記した癒着防止試験を行い結果を表3に示し

た。

【0050】

比較例 1

L-ラクチドを 0.805 g 用い、デプシペプチドを用いなかった以外は実施例 1 と同様にしてポリラクチド-PEG-ポリラクチド構造の (A^1-B-A^2) 型三元ブロック共重合体を得た。得られた共重合体の ^1H-NMR ならびに GPC の測定値から算出された A^1 及び A^2 セグメントの平均重合度及び三元ブロック共重合体の数平均分子量、分子量分散比を表 1 に合わせて示した。製造した三元ブロック共重合体について、クロロホルムに溶解して 4 重量% 溶液を調製し、直径 50 cm のテフロン（登録商標）製シャーレに注ぎ、25℃ で一夜乾燥させてフィルムを作成した。得られたフィルムを用いて前記した屈曲試験および生体内吸収性試験を行い結果を表 2 に示し、さらに前記した癒着防止試験を行い結果を表 3 に示した。

【0051】

比較例 2

ヒアルロン酸ナトリウムとカルボキシメチルセルロース (CMC) とを 2:1 で含有する市販の合成癒着防止シート (Genzyme 社製) を入手し、フィルムのかわりに合成癒着防止シートを用いて、前記した屈曲試験および生体内吸収性試験を行い結果を表 2 に示し、さらに前記した癒着防止試験を行い結果を表 3 に示した。

【0052】

以上の実施例、比較例の結果から、本発明の三元ブロック共重合体を用いた生体内適合材料は、生体内で吸収性を有する柔軟な材料であることが分かった。また本発明の三元ブロック共重合体を用いた生体内適合材料は、シート状に成型可能で、十分な強度と保水能を有し、構成成分比により生体内での吸収性が制御できることが分かる。更に、術後癒着を防止する組織癒着防止能を有していることが分かる。従って、本発明の生体内適合材料は、組織癒着防止材などに好適であることが分かる。

【0053】

【発明の効果】

以上の結果から、本発明の三元ブロック共重合体を用いた生体内適合材料は、柔軟性や生体内吸収性に優れている。

また、本発明の三元ブロック共重合体を用いた生体内適合材料は、組織癒着防止材として用いることができるなど、広範囲に医療分野での使用に好適であることがわかる。

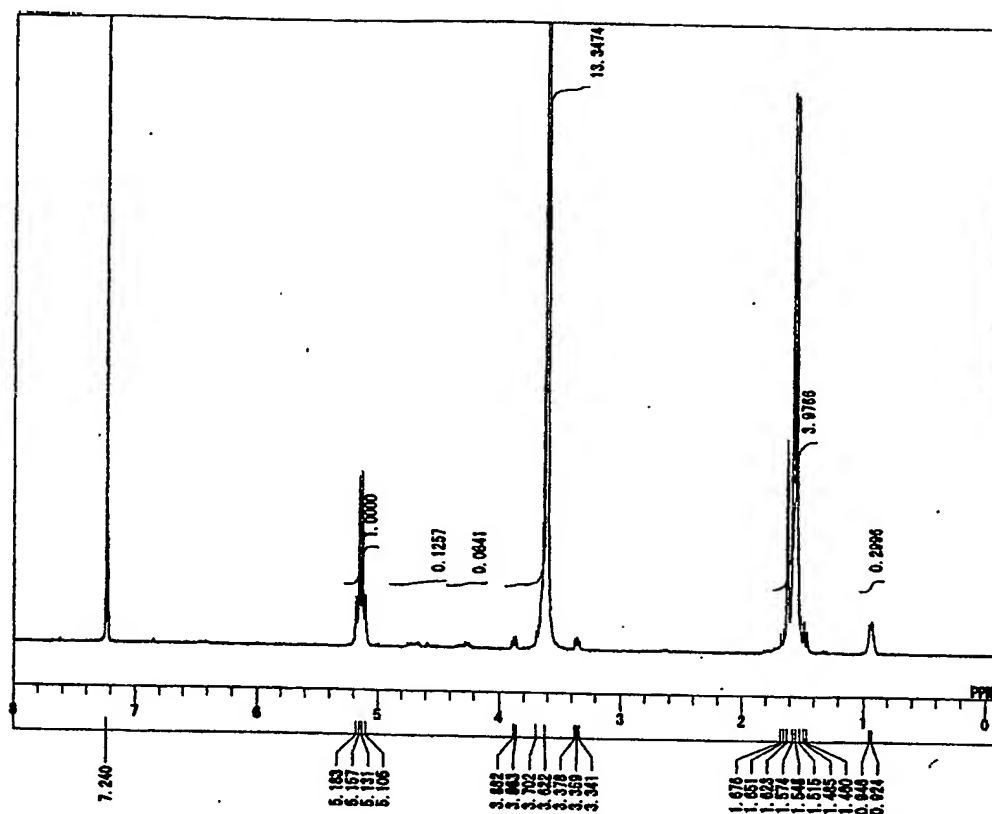
【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、実施例1において合成した三元ブロック共重合体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトラムを示す図である。

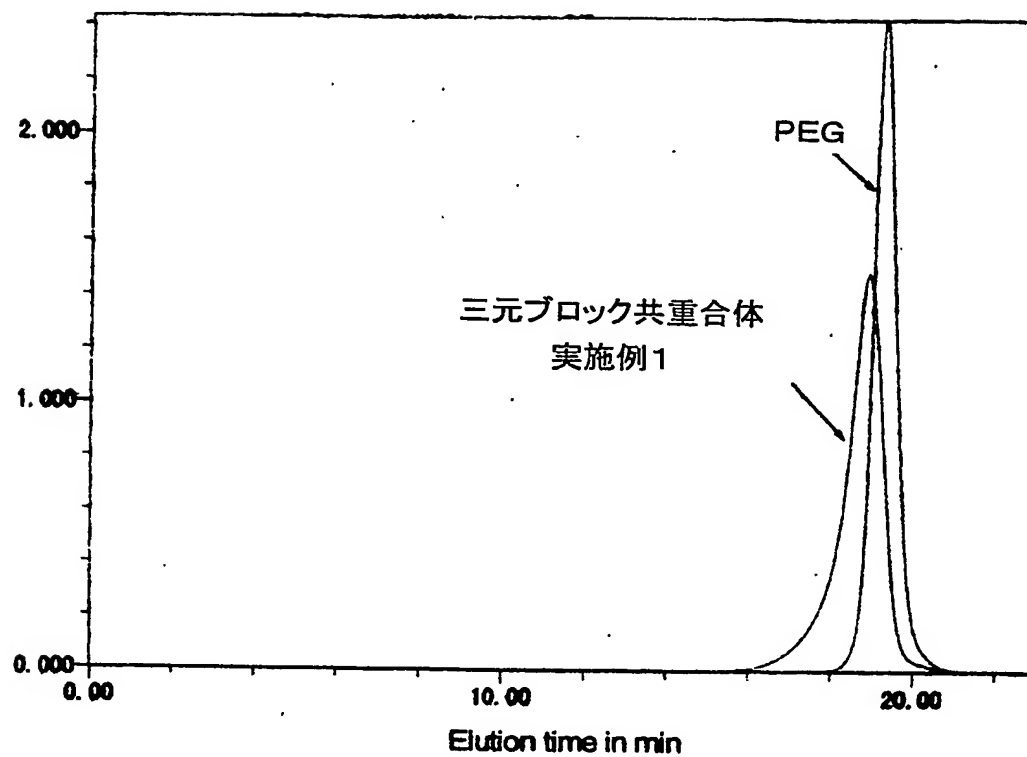
【図2】 図2は、実施例1において合成した三元ブロック共重合体のGPCスペクトラムを示す図である。

【書類名】 図面

【図1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

医療等の分野で、多目的に用いられることができる、柔軟性があり、生体内吸収性、組織癒着防止能に優れた新規な生体内適合材料を提供する。さらに、柔軟性があり、生体内吸収性に優れた組織癒着防止材を提供する。

【解決手段】

下記のA¹、A²セグメントならびにBセグメントから構成される（A¹—B—A²）型三元ブロック共重合体を主成分とする生体内適合材料。

A¹セグメント及びA²セグメント：デプシペプチドの単独重合体または、ラクチド及びデプシペプチドのランダム共重合体（ただし、A¹セグメント及びA²セグメントは、同一又は異なることがある。）。

Bセグメント：ポリアルキレングリコール。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-193281
受付番号	50301130380
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0093
作成日	平成15年 7月 9日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 7月 8日

特願 2 0 0 3 - 1 9 3 2 8 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 4 3 4 1]

1. 変更年月日

1 9 9 4 年 1 1 月 9 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都渋谷区恵比寿四丁目 2 0 番 3 号

氏 名

日本油脂株式会社